 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2015.11.29 J South Med Univ, 2015, 35(11): 1662-1664

综 述

精准医学在外科领域的应用进展

邓爱文[1],熊日波[1],曾参军[2]
南方医科大学第三附属医院//广东省骨科研究院[1]康复治疗部,[2]创伤骨科,广东 广州 510630

摘要:精准医学是以个体化医疗为基础,实现对疾病和患者个性化、精准化治疗。3D打印技术以及基因组测序技术是实现个性化、精准化治疗的有效手段。3D打印技术在外科的应用有以下方面:优化手术方案,实现精准化、个性化手术;个性化导航模板的制作;个性化、定制化假体制作;个性化的人体器官、组织设计。随着组织工程技术、新材料技术以及基因组测序技术的不断发展以及相关政策、法规的不断完善,精准医学在外科领域的发展将迈上一个更高的层面。本文就精准医学在外科领域的应用作简要综述。
关键词:精准医学;外科;3D打印;基因组测序

Application of precision medicine in the field of surgery

DENG Aiwen[1], XIONG Ribo[1], ZENG Canjun[2]
[1]Department of Rehabilitation, [2]Department of Orthopedics and Traumatology, The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University (Academy of Orthopaedics, Guangdong Province), Guangzhou 510630, China

Abstract: Precision medicine, based on personalized medicine, is to provide personalized and precise treatment. The emergence of 3D printing technique as well as genome sequencing provides an effective way to realize precise and personalized treatment. The application of 3D printing technique in the field of surgery is listed as following: optimize operation plan to achieve precise and personalized surgery; design personalized navigation template; personalized prosthesis production; design of personalized tissue and organ. With the development of tissue engineering, new material technology and genome sequencing and the improvement in related polices and regulations, precision medicine will step on a higher level in the field of surgery. This review introduces the application of precision medicine in the field of surgery.
Key words: precision medicine; surgery; 3D printing; genome sequencing

精准医学,是以个体化医疗为基础,随着基因组测序技术以及生物信息与大数据科学的交叉应用而发展起来的新型医学模式。精准医学是通过基因组、蛋白组等医学前沿技术对大样本人群和特定疾病进行生物标志物的分析与鉴定,精确寻找疾病产生原因和治疗靶点,最终实现对疾病和患者个性化、精准治疗的目的[1]。美国国立卫生研究院院长Collins[2]指出,精准医学并不是一个全新的概念,实质就是“个性化医疗”。精准医学的概念与中医临床治疗中的辩证论治观念有着异曲同工之妙,这种吻合也是中西医之间对话的桥梁。2015年1月20日,美国总统奥巴马在国情咨文演讲中宣布启动“精准医学计划,“这一计划将使我们进一步治愈诸如癌症、糖尿病等顽疾,并使我们获得个体化信息以此使我们自己和家人更加健康[3]。美国实施的“精准医学计划”近期目标是肿瘤领域由于中美两国国情的差异,我们在解决疾病的防治问题时,就不能盲目照搬,而是需要将精准医学的思维模式、研究方法用于开展适应我国国情的疾病防治研究。3D打印技术以及基因组测序技术正是实现个性化、精准化治疗的有效手段。

收稿日期:2015-08-20
基金项目:广东省科技计划项目(2014B090901055);广州市天河区科技计划项目(201404KW025)
作者简介:邓爱文:副主任医师,E-mail: kara802@163.com
通信作者:曾参军,主任医师,电话:020-62784312,E-mail: zengcanjun@163.com

1 3D打印技术

3D打印技术是精准医学发展史上的新篇章[4]。3D打印又称快速成型技术,是一种以数字模型文件为基础,运用粉末状金属或塑料等粘合材料通过逐层堆叠累积的方式制造三维实体的先进技术[5]。作为数字化技术集中体现的3D打印技术近年来发展迅速,为生物医学的发展注入了新的活力,是实现精准化、个体化治疗的有效手段。

1.1 术前规划:优化手术方案,实现精准化、个性化手术

传统外科手术中,医生主要根据患者X线、CT或MRI获取手术部位信息,然后依据自身经验在大脑中形

成三维印象。对于复杂部位如髋臼等的手术,解剖结构的复杂性对医生的空间构象能力、手术经验提出了挑战。平面的三维图像并不能给人直观、立体的感觉,影响医患沟通,医生不易解释病情,也不利于年轻医生的培养。利用3D打印技术可以制作出仿真组织器官模型,在模型上进行模拟手术操作,确定相关参数,从而制定个性化的手术方案,提高手术的安全性和精准性[6-7]。在髋臼骨折术中,我们采用3D技术打印患者仿真骨盆模型,在模型上进行钢板预弯、螺钉长度测量及螺钉进入方向设计,极大缩短了手术时间,降低了手术并发症,骨折模型还可用于培训年轻医生[8]。Igami等[9]在小肝癌诊治中使用3D打印技术,手术顺利完成并获得阴性切缘的良好效果。方驰华等[10]在肝肿瘤的外科治疗中使用3D打印模型立体显示肝肿瘤和脉管的空间关系,再运用3D腹腔镜行肝切除术,获得了成功。葛宏伟等[11]通过3D打印技术对10例T1期肾肿瘤患者肾脏模型进行不同切面打印,以判断肿瘤浸润范围及与周围肾组织的关系,术中局部所见与术前模型测量结果吻合。在心脏外科手术中,Schmauss等[12-13]使用3D打印技术制定手术方案,手术效果满意。在神经外科领域,Spottiswoode等[14]对2例颅内肿瘤患者运用3D打印进行术前规划,认为3D模型适用性强、性价比高。

1.2 术中导航:个性化导航模板提高手术精准性

骨科内固定物的置入常通过瞄准器械或导航系统的辅助。为提高置入的准确性,术中反复C型臂X线透视对医生和患者均产生较大的辐射伤害,而且成像质量稳定性不高。计算机辅助导航系统价格昂贵,手术时间长,精准性低,操作程序繁琐,目前尚难以推广。通过3D打印技术制作导航模版可使螺钉精准置入,骨折复位更加精准。目前,3D打印导航模板主要用于骨科领域,尤其是脊柱手术。黄轩等[15]采用3D打印技术制备个体化枕骨髁螺钉导航模板,在尸体试验中发现辅助置钉准确性高,操作简单,为枕骨髁螺钉的精确置入提供了新思路。陈宣煌等[16]利用3D打印建立术前个体化导航模板,辅助60例腰椎手术患者的椎弓根螺钉精准置入内固定,置钉精准率达到96.84%。国外亦将3D打印导航模版应用于术中,手术精准性明显提高。在骨盆、髋臼等复杂骨折的手术中,Bagaria等[17]采用3D打印导航模板使手术时间缩短,术中出血量减少以及麻醉药物用量减少。Zhang等[18]对18例青少年肘关节内翻畸形患者制备导航模板,术后12~24月随访发现截骨精准性增加,肘关节功能得到改善。在全膝关节置换术中,Gan等[19]运用3D导板在尸体试验中验证了其对截骨精度的改进。对四肢骨折的治疗中,Tricot等[20]应用3D打印技术制作截骨矫形模板用于肱骨远端骨折畸形愈合的治疗,截骨的大小和角度更加精准,手术时间缩短。在心脏外科领域,复旦大学附属中山医院为1例高龄主动脉瓣重度狭窄合并关闭不全患者实施了经导管主动脉瓣置换术的术前规划与导航,结果显示,患者X线暴露时间比既往缩短一半,造影剂用量减少1/3,人工瓣膜定位准确、工作正常[21]。

1.3 假体制作:个性化、定制化假体

由于个体差异或解剖变异,标准化的假体内置物并不能完全满足患者的治疗需要,假体可能与受区匹配不良,不能满足解剖及生物力学需求。为保证内置物的完美匹配,延长假体寿命,需要定制个性化的假体。个性化的假体制作常见于骨盆部位。叶堃等对1例右侧髂骨巨大软骨肉瘤患者,利用3D打印制作钛合金骨盆假体,据有限元模型计算结果,3D打印钛合金骨盆假体可满足生物力学要求,术后3个月患者逐渐弃拐行走,术后半年假体情况稳定,活动正常[22]。在2例骨石化症患者人工全髋关节置换术中,Benum等利用3D打印技术制备个性化股骨假体和股骨髓腔导向装置,手术获得了成功[23]。Sun等[24]对16例恶性骨盆肿瘤患者运用3D打印技术在打印的骨盆上切除半骨盆并设计人工假体,3年生存率达69%。Harrisson等[25]在半髋假体设计中运用3D打印技术,通过有限元分析证实半髋假体与远端股骨精准匹配。在全膝关节置换术中,张伟等利用3D打印技术,制作关节模型,测量截骨量、截骨角度,定制个性化的膝关节假体,术中假体使用与术前制定符合,手术时间及出血量减少,术后膝关节功能改善明显,未出现感染及假体下沉[26]。国外有学者运用3D打印技术制作钛合金半膝关节假体植入患者体内,术后发现假体有足够的机械强度并能与周围骨骼良好匹配[27]。

1.4 3D生物打印:个性化的人体器官、组织

3D生物打印以细胞、生长因子等为基础,设计具有生物活性的人工器官、细胞的三维结构,是目前3D打印技术最前沿和最具发展前景的研究领域[28]。在组织工程研究中,3D打印主要用于制作各种组织工程支架甚至打印人体器官。通过3D打印成型,辅以纳米技术,经体外或体内培育形成具有生理功能的组织结构,实现个性化定制[29]。3D生物打印的"墨水"可能是水凝胶溶液、细胞悬液、生物溶液或他们的结合物[30]。美国科研人员将人类羊膜液衍生干细胞、犬平滑肌细胞和牛主动脉内皮细胞这三种细胞分别混合离子交联剂,加载成墨盒,打印出的细胞在体内外均能保持生存能力[31]。在制作骨软骨双向支架中,Ding等利用3D打印技术使再生骨和软骨组织生物力学性能与正常状态接近,界面良好[32]。3D打

印技术在组织工程领域的应用将极大促进器官移植、再生医学等学科的发展。目前,这一阶段尚处在起步期,设备、细胞及技术上的问题还有待深入研究。

2 基因组测序技术

精准医学将临床信息、患者表型与基因蛋白谱进行整合,从而指出疾病分子机制,治疗敏感性,耐药性并推测预后[33]。患者信息表型的精确性就显得尤为关键。深度分析及二代测序技术的发展,使筛查鉴定疾病相关和/或特异性遗传变异,开发靶向特异性治疗成为可能[34]。如,表皮生长因子受体的激活突变为非小细胞肺癌临床决策和治疗提供了指导。近年来,肿瘤治疗采用联合治疗策略,就是同时针对多种因素/靶标,或同时调节相同或不同信号通路中的多种靶分子。通过基因组测序技术,还可对疾病特异性分子标志物进行识别与验证,从而监测疾病进展和治疗成效,识别疾病级别和亚型,预测患者预后[35]。

3 展望

以3D打印技术和基因组测序技术为支撑的精准医学具有精准化、个性化、定制化等优势。目前,精准医学已成为医学领域热门方向,促进了包括计算机辅助设计及制造、生物材料、基因组学、蛋白组学、高通量图像分析等相关领域的发展并取得了创新性的成果。但到目前为止,精准医学仍然处于发展的萌芽阶段,技术仍受到现实条件的制约。目前我国3D打印技术尚处在早期产业阶段,打印耗材主要依赖国外进口,材料种类和性能受到限制。3D打印设备的购置、运行、培训相关费用昂贵,这使得3D打印技术无法应用于大量生产,不适合临床推广。近30年来我国在基因组测序技术方面的积累以及在生物样本多样性上的绝对优势,为我国开展精准医学研究奠定了技术基础,但核心测序仪器设备与关键性前沿技术主要依赖进口。

尽管目前精准医学的发展还受到诸多因素的限制,但随着组织工程技术、新材料技术以及基因组测序技术的不断发展以及相关政策、法规的不断完善,精准医学在外科领域的应用将更上一个台阶。

参考文献:

[1] 张佳星. 专访曹雪涛院士: 推进精准医学发展 助力健康中国建设[EB/OL].http://www.biodiscover.com/news/celebrity/117614.html.accessed at 2015-03-09.

[2] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine[J]. N Engl J Med, 2015, 372(9): 793-5.

[3] President Obama'S State Of The Union Address-Remarks As Prepared For Delivery[EB/OL]. http://medium.com/@White-House/president-obamas-state-of-the-union-address-remarks-as-prepared-for-delivery-55f982544b2.accessed 2015-03-01.

[4] Hwang TJ, Kiang C, Paul M. Surgical applications of 3-dimensional printing and precision medicine[J]. JAMA Otolarygngol Head NeckSurg, 2015, 141(4): 305-6.

[5] Ebert LC, Thali MJ, Ross S. Getting in touch-3D printing in forensic imaging[J]. Forensic Sci Int, 2011, 211(3): e1-6.

[6] AIAli AB, Griffin MF, Butler PE. Three-dimensional printing surgical applications[J]. Eplasty, 2015, Epub ahead of print.

[7] Marro A, Bandukwala T, Mak W. Three-dimensional printing and medical imaging[J]. Curr Probl Diagn Radiol, 2015, Epub ahead of print.

[8] 邓爱文, 熊日波, 何伟明, 等. 髋臼骨折中应用3D打印技术术后的康复策略[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(4): 591-3.

[9] Igami T, Nakamura Y, Hirose T, et al. Application of a three-dimensional print of a liver in hepatectomy for small tumors invisible by intraoperative ultrasonography: preliminary experience [J].Word J Surg, 2014, 38(12): 3163-6.

[10] 方驰华, 方兆山, 范应方, 等. 三维可视化、3D打印及3D腹腔镜在肝肿瘤外科诊治中的应用[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(5): 639-45.

[11] 葛宏伟, 张 弋, 李宁忱, 等. 3D打印技术在肾肿瘤手术规划中的应用研究初探[J]. 中华泌尿外科杂志, 2014, 35(9): 659-62.

[12] Schmauss D, Schmitz C, Bigdeli AK, et al. Three-dimensional printing of models for preoperarive planning and simulation of transcatheter valve replacement[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 93(2): e31-3.

[13] Schmauss D, Haeberle S, Hagl C, et al. Three-dimensional printing in cardiac surgery and interventional cardiology: a single-center experience[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2015, 47(6): 1044-52.

[14] Spottiswoode BS, van den Heever DJ, Chang Y, et al. Preoperative three-dimensional model creation of magnetic resonance brain images as a tool to assist neurosurgical planning [J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2013, 91(3): 162-9.

[15] 黄 轩, 李凤宁, 张 帆, 等. 三维打印个体化导航模板在枕骨髁螺钉固定技术中的应用研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2014, 24(5): 440-6.

[16] 陈轩煌, 许卫红, 黄文华, 等. 基于3D打印的腰椎椎弓根螺钉数字化置入及临床应用[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(17): 2752-7.

[17] Bagaria V, Deshpande S, Rasalkar DD, et al. Use of rapid prototyping and three-dimensional reconslruetion modeling in the management of complex fractures[J]. Eur J Radiol, 2011, 80(3): 814-20.

[18] Zhang YZ, Lu S, Chen B, et al. Application of computer-aided design osteotomy template for treatment of cubitus varus deformity. in teenagers: a pilot study[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2011, 20(1): 51-6.

[19] Gan Y, Xu D, Lu S, et al. Novel patient-specific navigational template for total knee arthroplasty[J]. Comput Aided Surg, 2011, 16(6): 288-97.

[20] Tricot M, Duy KT, Docquier PL, et al. 3D-corrective osteotomy using surgical guides for posttraumatic distal humeral deformity[J]. Aeta Orthop Belg, 2012, 78(4): 538-42.

(下转封三页)

（上接1664页）

[21] 中国首例3D打印技术导航心脏手术在沪成功实施[EB/OL]. http://sh.people.com.cn/n/2015/0131/c134768-23744776.html.accessed at 2015-01-31.

[22] 叶 堃, 王金武, 胡志刚, 等. 3D打印钛合金个性化骨盆假体生物力学的初步有限元分析[J]. 中华创伤骨科杂志, 2015, 17(1): 18-22.

[23] Benum P, Aamodt A. Nordsletten LCustomised femoral stems in osteopetrosis and the development of a guiding system for the preparation of an intramedullary cavity: a report of two cases[J]. J Bone Joint Surg Br, 2010, 92(9): 1303-5.

[24] Sun W, Li J, Li Q, et al. Clinical effectiveness of hemipelvic reconstruction using computer-aided custom-made prostheses after resection of malignant pelvic tumors[J]. J Arthroplasty, 2011, 26(8): 1508-13.

[25] Harrysson OL, Hosni YA, Nayfeh JF. Custom-designed orthopedic implants evaluated using finite element analysis of patient-specific computed tomography data: femoral-component case study [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2007, 8: 91.

[26] 张 伟, 金玉林. 3D打印技术在全膝关节置换术中的临床应用[J]. 医学综合, 2014, 11(24): 130-4.

[27] He J, Li D, Lu B, et al. Custom fabrication of a composite hemi-kneejoint based on rapid prototyping[J]. Rapid Prototyping J, 2006, 12(4): 198-205.

[28] Langer R. Tissue engineering: perspectives, challenges, and future directions[J]. Tissue Eng, 2007, 13(1): 1-2.

[29] Derby B. Priming and prototyping of tissues and scaffolds[J]. Science, 2012, 338(6109): 921-6.

[30] Partridge R, Conhsk N, Davies JA. In-lab three-dimensional printing: an inexpensive tool for experimentation and visualization for the field of organogenesis[J]. Organogenesis, 2012, 8(1): 22-7.

[31] Tmjani C, Boukhechba F, Scimeca JC, el a1. Ectopic bone formation using all injectable biphasic calcium pbosphate/Si-HPMC hydrogel composite loaded with undifferentiated bone marrow stromal cells[J]. Biomaterials, 2006, 27(17): 3256-64.

[32] Ding C, Qiao Z, Jiang W, et al. Regeneration of a goat femoral head using a tissue-specific, biphasic scaffold fabricated with CAD/CAM technology[J]. Biomaterials, 2013, 34(28): 6706-16.

[33] Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for precision medicine[J]. N Engl J Med, 2012, 366(6): 489-91.

[34] Klausehen F, Andreeff M, Keilholz U, et a1. The combinatorial complexity of cancer precision medicine[J]. Oncoscience, 2014, 1(7): 504-9.

[35] Westcott PM, Halliwill KD, To MD, et al. The mutational landscapes of genetic and chemical models of Kras-driven lung cancer[J]. Nature, 2015, 517(7535): 489-92.

（编辑：孙昌朋）